

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-503217

(43) 公表日 平成9年(1997)3月31日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 9/70	3 6 3	7822-4C	A 6 1 K 9/70 3 6 3
	3 3 3	7822-4C	3 3 3
// A 6 1 K 31/565			31/565
31/57			31/57

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平7-510608  
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)9月30日  
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)4月1日  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP94/03269  
 (87) 国際公開番号 WO95/09618  
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)4月13日  
 (31) 優先権主張番号 P4333595.0  
 (32) 優先日 1993年10月1日  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)  
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE); AU, CA, FI, JP, US

(71) 出願人 ロッタ リサーチ ラボラトリウム エス. ビー. エイ.  
 イタリア I-20122 ミラノ市 ガレリア ユニオーネ 5  
 (72) 発明者 コルデス, グンター  
 ドイツ D-42799 ライヒリンゲン カール-フーシェンス-ストラッセ 15  
 (72) 発明者 ロヴァティ, ルチオ シー.  
 イタリア I-20022 モンツァ ヴィア ヴァローサ ディ ソブラ 7  
 (74) 代理人 弁理士 藤野 清也 (外1名)

(54) 【発明の名称】 医薬品を皮膚に適用するための経皮治療系

(57) 【要約】

TTS又は皮膚プasterとも呼ばれる経皮治療系は、特定の医薬物質の活性成分をヒトの皮膚から全身循環中に送達することができる比較的新しい医薬品形態である。しかし、皮膚は身体に対する障壁及び保護機能を有しているので、過度に大きくないTTSから皮膚を通して疾病の治療に必要な十分な量を送達することがしばしば問題となる。これらの場合には、高い熱動力学活性が得られるように高濃度の医薬物質をTTS中に導入し、そしてその結果皮膚を通過する透過速度を高めなければならない。しかし、このような高い活性成分濃度では貯蔵後に結晶化が生じそしてこの結晶化によって、これがかなりの程度に生じる場合、順次熱動力学活性が低下し、そしてその結果皮膚からの吸収速度が低下する危険性がある。本発明において、活性物質のエストラジオールと酢酸ノルエチステロンを有するTTSのポリマー層に物質オクチルドデカノールを添加することによって、貯蔵後の結晶形成を減少させるか又は回避することができるが見い出された。従って、オクチルドデカノールを使用することによって、活性成分のエストラジオー

ル及び酢酸ノルエチステロンを有し高い熱動力学活性を有する貯蔵安定性の高いTTSを製造することができる。

## 【特許請求の範囲】

## 1. ー 裏張りシート

- ー マトリックスとしてのアクリレート系接着剤、  
そして該接着剤中には
- ー 活性成分としてエストラジオール及び酢酸ノルエチステロンが溶解されて存在しており、そして
- ー オクチルドデカノールが存在しており、
- ー 場合によっては、それ以外の接着剤層並びに
- ー 保護シート

(一) を含むか又はこれらからなっている経皮治療系、

2. 裏張りシートがポリエチレンテレフタレートからなることを特徴とする請求項1に記載の経皮治療系。

3. 活性成分が溶解されそして非結晶化形態で存在していることを特徴とする請求項1又は2に記載の経皮治療系。

## 4. 2-エチルヘキシルアクリレート及び／又は

メチルアクリレート及び／又は

アクリル酸及び／又は

酢酸ビニル及び／又は

(二) ヒドロキシエチルアクリレート、並びに

場合によっては、2%までのその他の物質、

のラジカル共重合(radikalische Mischopolymerisation)によって製造されたアクリレート系接着剤を特徴とする上記請求項のいずれか1項に記載の経皮治療系。

5. 50から70%まで、そして特に55から65%までの量の2-エチルヘキシルアクリレート、

20から40%まで、そして特に24から32%までの量のメチルアクリレート、

2から8%までの量のアクリル酸、

2から10%までの量の酢酸ビニル及び

0.5から3%までの量のヒドロキシエチルアクリレート、並びに  
場合によっては、2%までのその他の物質（いずれの場合においてマトリック  
スの重量に基づいて）、

のラジカル共重合(radikalische Mischpolymerisation)によって製造されたア  
クリレート系接着剤を特徴とする請求項4に記載の経皮治療系。

6. アクリレート系接着剤が請求項4又は5に記載の2種又はそれ以上の接着剤  
の混合物を含むことを特徴とする上記請求項のいずれか1項に記載の経皮治療系  
。

7. 1 cm<sup>2</sup> の系が次の成分：

0.1から0.5mgのオクチルドデカノール、

0.05から0.5mgのエストラジオール、

0.5から1.5mgの酢酸ノルエチステロン、及び

5から12mgのアクリレート系接着剤、

を含んでいることを特徴とする上記請求項のいずれか1項に記載の経皮治療系  
。

## 【発明の詳細な説明】

## 医薬品を皮膚に適用するための経皮治療系

本発明は、医薬品、特にエストラジオール(Estradiol)及び酢酸ノルエチステロン(Norethisteronacetat)を皮に適用するための経皮治療系(TTS)に関するものである。

TTSは、なかんずく、年齢をとるに従って低下するホルモン値を高めるために或る種のホルモンをヒトに投与するために使用される。一般的にこのタイプのプラスターは裏張りシート、活性成分及び補助物質を有する接着剤、接着特性を高めるための層状形態の任意の更なる接着剤、並びに最後に、プラスターを使用する前に剥がして除去される保護シートからなっている。活性成分は皮膚を通過して身体に入る。

多くの場合、活性成分をTTSから投与するとき、皮膚を通して十分に高い流量を達成しそしてその結果十分に高い血中値を達成することは困難である。この問題は、活性成分の皮膚透過性を改善する適当な増強剤を添加するか、又は活性成分を含有する接着剤若しくはマトリックス中の活性成分の濃度をできるだけ高くなるように選択するかのどちらかによって対処している。この活性成分の濃度を高めることによって高い熱動力学活性を達成し、そしてその結果皮膚からの透過をできるだけ大きくすることである。これらの方法によって、マトリックス中の活性成分が溶解度又は飽和限度に接近し、そして更には、これらを超えることがあることを意味する。この限度をいつも正確に確立又は維持することはできず、そして活性成分の濃度をできるだけ高く選択するように試みることによってこの限度の

範囲内にあるか又は範囲を超えるようになるので、TTSを貯蔵して2、3週又は2、3ヶ月後に結晶化の徴候が現れることがある。このような結晶化の徴候はTTS分野の研究者には周知の現象である。

DE-A-4 020 144は、例えばエストラジオール及び酢酸ノルエチステロンのような種々の活性成分のためのTTS系を記載しており(4頁、27~28行)、そしてこの場合には自己接着マトリックス層はポリアクリレート接着剤によって

(一) 提供される（クレーム1）。増強剤又は透過促進剤としては、例えばn-ドデカノールが提案されている（5頁、53行）。結晶化の問題は言及されていない。DE-A-3 933 460はエストラジオール及びノルエチステロンのようなホルモン用のTTSに関するものであり（4頁、26～51行）、そしてそこではアクリル酸又はメタクリル酸の少なくとも1つの誘導体を有するホモ-及び/又はコポリマーが接着剤として提供される（3頁、3節以下）。好ましい実施態様は、活性成分の結晶化を遅延させるか又は防止しそして0.1から20重量%までの濃度で含有される物質を含有させることができ、そして結晶化遅延剤としてはフタル酸エステル、アジピン酸エステル、モノ-、ジ-及びトリグリセリド、高級脂肪酸のエステル、長鎖アルコール及びその誘導体、ノニルフェノール及びオクチルフェノールの誘導体、脂肪酸の誘導体、ソルビトール及びマンニトールの誘導体、非イオン界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ヒマシ油の誘導体、シトステロール並びにポリビニルピロリドンが言及されている（3頁、2節及び4頁、2節）。DE-A-3 810 896では、例えばエストラジオール及び酢酸ノルエチステロンを容器内で具備するTTSを提案している。また、透過改善剤も言及されている（3頁、39行及び5頁、50行以下）。

(二) 結晶化の問題は言及されていない。US-A-5 198 223は、例えばエストラジオール（7欄の下から2番目の節）用の経皮治療系に関するものであり、そしてこの系ではまた透過増強剤を提供することもできる（6欄、4節以下）。結晶化の問題は言及されていない。EP-A-0 416 842は、例えばエストラジオール（4頁、2行）用の経皮治療マトリックス系を提供し、そして提案されたマトリックスを使用する場合には透過増強剤を省くことができることが強調されている（3頁、33～37行）。結晶化の問題は言及されていない。WO-A-93/10 772にはエストラジオール含有経皮治療系が記載されており、そしてこの治療系用に接着剤アクリレートコポリマーを提案している（クレーム1及び2）。結晶化阻止剤は言及されていない。しかし、公知の系は特別の設計によって結晶化を回避するように意図されている。

本発明の1つの目的はエストラジオール及び酢酸ノルエチステロンを適用する

ための経皮治療系を提供することであり、この系で活性成分の濃度は高いけれども結晶化の徴候は更に一層満足できるほど回避することができる。

本発明の基礎となっている目的は今や、

- 裏張りシート
- マトリックスとしてのアクリレート系接着剤、
- そして該接着剤中には
- 活性成分としてエストラジオール及び酢酸ノルエチステロン (NETA) が溶解された状態で存在しており、そして
- オクチルドデカノールが存在しており、
- 場合によっては、それ以外の接着剤層、並びに
- 保護シート

を含むか又はこれらの成分からなる経皮治療系によって達成さ

れる。

かくして、本発明では、貯蔵後であっても活性成分の結晶化の徴候を低下させるために、活性成分が溶解しているポリマー接着剤組成物に特定の補助物質、即ちオクチルドデカノールが添加されている。このようにして高い熱動力学活性を維持することができ、結晶形成の危険性を受け入れる必要がない。オクチルドデカノールはオイタノール (Eutanol) G として市販されており、入手可能である。

本発明による T T S の裏張りシート (Trägerfolie) はポリエ

チレンテレフタレートからなることができる。

本発明によって使用されるアクリレート系接着剤は、

2-エチルヘキシルアクリレート及び／又は

メチルアクリレート及び／又は

アクリル酸及び／又は

酢酸ビニル及び／又はヒドロキシエチルアクリレート、並びに場合によっては、

2%までのその他の物質、

のラジカル共重合 (Radikalische Mischpolymerisation) によって製造することが

できる。

例えば、アクリレート系接着剤は、  
50から70%まで、特に55から65%までの量の2-エチルヘキシルアクリレート、  
24から32%までの量のメチルアクリレート、2から8%までの量のアクリル酸、  
2から10%までの量の酢酸ビニル及び  
0.5から3%までの量のヒドロキシエチルアクリレート（いずれの場合もマトリックスの重量に基づいて）、  
のラジカル共重合で製造することができる。

本発明で 사용할 ことができるアクリレート系接着剤につい

ては、WO-A-93/10 772の全内容を参照することもできる。

好ましい実施態様によれば、本発明で 사용할 ことができるアクリレート系接着剤は上記した2種又はそれ以上の接着剤の混合物を含むことができる。

好ましい実施態様によれば、本発明による1 cm<sup>2</sup>の経皮治療系は次の成分：

0.05から0.5mgのエストラジオール、  
0.5から1.5mgの酢酸ノルエチステロン、  
0.1から0.5mgのオクチルドデカノール及び  
5から12mgのアクリレート系接着剤  
を含むことができる。

本発明によるTTSの保護シートはポリエチレンテトラフタレートからなることができる。

本発明による経皮治療系中の活性成分は溶解形態で存在しており結晶形態で存在していないことを再度強調する。

#### 実施例 1

エストラジオール14 g 及び酢酸ノルエチステロン92 g をエチルメチルケトン1, 200 g 中で攪拌し乍ら溶解する。攪拌を継続し乍ら、オクチルドデカノール23.7 g を加える。次に、第1のアクリレートコポリマー (National Starch Chemical B.V. (ツッペン/オランダ) のDurotac 280~2287) の51パーセント溶液 (w/v) 360gと もう1つのアクリレートコポリマー (National Starch Chemicals

B. V. のDurotac 326~1753) の37パーセント溶液2,000gを加えそして攪拌して溶解する。均質な溶液が生成した後、この溶液をシリコン化ポリエステルシート(100 $\mu$ m)上に広げる。次に、溶媒を蒸発させ、場合によっては約40℃に加温し、そして接着面をポリエステルシート(15 $\mu$ m)で覆

う。この個々のTTSは慣用の方法で必要な大きさに、例えば20から50cm<sup>2</sup>の大きさに打ち抜く。

#### 実施例2及び比較例1

2つの活性成分の結晶化は、40℃及び相対湿度75%で貯蔵することによって大いに高めることができる。ポリマーマトリックスのこのような極端な処理によって、比較的短時間後に、オクチルドデカノールを含有している本発明のTTSはオクチルドデカノールを有していないTTSより優れていることを示すことができる。この比較のために、実施例1を次のようにして繰り返した。

#### 比較例1:

エストラジオール	5.8 mg
酢酸ノルエチステロン	35.8 mg
ポリアクリレート混合物	362.0 mg

#### 実施例2:

エストラジオール	5.8 mg
酢酸ノルエチステロン	35.8 mg
ポリアクリレート混合物	362.0 mg
オクチルドデカノール	9.3 mg



第 1 表

	比較例 1	実施例 2
40℃ / 75% 相対湿度での貯蔵	2 週間	2 週間
結晶数 / $\text{cm}^2$	27	5
結晶の大きさ	0.4 mm	0.25 mm

これらの比較によって、オクチルドデカノールは、この試験

条件下で接着剤マトリックス中の結晶の大きさ及び数を明らかに減少させることが証明される。室温で貯蔵すると、結晶ははるかに長時間後にしか形成せず、そして結晶は実施例 2 では完全に存在しないであろう。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 94/03269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPÉ 6 A61K9/70 A61K31/57 A61K31/565 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0 416 842 (CYGNUS RESEARCH CORPORATION) 13 March 1991 cited in the application see page 8; example 4	1-7
A	EP, A, 0 285 563 (CIBA GEIGY AG) 5 October 1988 cited in the application & DE-A-3810896 see page 7; example 1	1-7
A	WO, A, 93 08795 (SCHERING A.G.) 13 May 1993 see page 2, paragraph 2	1-7
A	EP, A, 0 013 949 (HOECHST A.G.) 6 August 1980 see page 11; table 3.11	1-7
A	FR, A, 2 612 785 (SOCIETE DE RECHERCHE INDUSTRIELLE (S.O.R.I.)) 30 September 1988 see page 3, line 36 - page 4, page 20 see page 7; example 1	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 January 1995 (25.01.95)		Date of mailing of the international search report 3 March 1995 (03.03.95)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 94/03269

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 8629, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B01, AN 86-186009 &amp; JP, A, 1 118 315 (HOKURIKU PHARM KK) 5 June 1986 see abstract</p> <p>-----</p>	1-7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03269

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0416842	13-03-91	AU-B- 644815	23-12-93
		AU-A- 6441590	08-04-91
		CA-A- 2065311	09-03-91
		JP-T- 5500510	04-02-93
		WO-A- 9103219	21-03-91
		US-A- 5252334	12-10-93
EP-A-0285563	05-10-88	CH-A- 674618	29-06-90
		AT-B- 393624	25-11-91
		AU-B- 612360	11-07-91
		AU-A- 1532388	13-10-88
		BE-A- 1000696	14-03-89
		CA-A- 1300021	05-05-92
		DE-A- 3810896	20-10-88
		DE-A- 3870504	04-06-92
		FR-A- 2613233	07-10-88
		GB-A, B 2208147	08-03-89
		GR-A- 88100213	31-01-89
		JP-B- 6051623	06-07-94
		JP-A- 63258817	26-10-88
		LU-A- 87184	06-04-89
		NL-A- 8800836	01-11-88
		SE-A- 8801185	01-10-89
		US-A- 4913905	03-04-90
		US-A- 5128124	07-07-92
		ZA-A- 8802326	03-10-88
WO-A-9308795	13-05-93	DE-A- 4210711	06-05-93
		AU-A- 2895392	07-06-93
		CA-A- 2120599	13-05-93
		EP-A- 0610357	17-08-94
		FI-A- 942011	29-04-94
		NO-A- 941593	29-04-94
		PT-A- 101019	28-02-94
EP-A-0013949	06-08-80	DE-A- 2902414	07-08-80
		AT-T- 3943	15-07-83
		AU-B- 526914	03-02-83
		AU-A- 5480380	31-07-80
		CA-A- 1142086	01-03-83

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 94/03269

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0013949		JP-B- 1016807	27-03-89
		JP-C- 1531791	24-11-89
		JP-A- 55100345	31-07-80
		US-A- 4331651	25-05-82
<hr/>			
FR-A-2612785	30-09-88	DE-A- 3866408	09-01-92
		EP-A, B 0288336	26-10-88
		JP-A- 63255217	21-10-88
		US-A- 4842864	27-06-89
<hr/>			